

特 許 協 力 条 約

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

（法第12条、法施行規則第56条）
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 04 NOV 2004

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 Y0339-PCT	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/10460	国際出願日 (日.月.年) 19.08.2003	優先日 (日.月.年) 20.08.2002
国際特許分類 (IPC) Int.Cl ⁷ A61K45/00, 31/16, 31/167, 31/19, 31/4045, 31/4406, 38/55, A61P19/02, 43/00		
出願人 (氏名又は名称) 山之内製薬株式会社		

- この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
- この報告には次の附属物件も添付されている。
 - ☐ 附属書類は全部で _____ ページである。
 - ☐ 補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙（PCT規則70.16及び実施細則第607号参照）
 - ☐ 第I欄4.及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
 - ☐ 電子媒体は全部で _____ （電子媒体の種類、数を示す）。
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。（実施細則第802号参照）
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 第I欄 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 第II欄 優先権
 - ☒ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如
 - ☒ 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☐ 第VI欄 ある種の引用文献
 - ☐ 第VII欄 国際出願の不備
 - ☐ 第VIII欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 09.01.2004	国際予備審査報告を作成した日 15.10.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 上條 のぶよ 電話番号 03-3581-1101 内線 3451	4C 9454

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

BEST AVAILABLE COPY

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、_____ 語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
☐ PCT規則12.4にいう国際公開
☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書

第 _____ ページ、出願時に提出されたもの
 第 _____ ページ*、 _____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ ページ*、 _____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第 _____ 項、出願時に提出されたもの
 第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
 第 _____ 項*、 _____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ 項*、 _____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの
 第 _____ ページ/図*、 _____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの
 第 _____ ページ/図*、 _____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 1 2

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 1 2 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1 2 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT 34 条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iv)の規定により、この国際予備審査機関が予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 1 2 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

☐

提出されていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

☐

所定の基準を満たしていない。

☐

提出されていない。

☐

所定の基準を満たしていない。

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

☐ 提出されていない。

☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明。

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1-11	有 無
	請求の範囲		
進歩性 (IS)	請求の範囲	1-11	有 無
	請求の範囲		
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-11	有 無
	請求の範囲		

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

<国際調査報告で引用した文献>

- 文献 1 : WO 02/055017 A2(WAKE FOREST UNIVERSITY)2002.07.18
 文献 2 : WO 02/06307 A1(藤沢薬品工業株式会社)2002.01.24
 文献 3 : WO 95/13289 A1(CHIROSCIENCE LIMITED)1995.05.18
 文献 4 : 石黒 直樹、慢性関節リウマチと細胞外マトリックス破壊、
 医学のあゆみ、1996年、Vol.177, No.1、第81-85ページ
 文献 5 : JP 2001-354694 A(山之内製薬株式会社)2001.12.25
 文献 6 : JP 2001-348340 A(山之内製薬株式会社)2001.12.18
 文献 7 : SAITO, A. et al, A synthetic inhibitor of histone deacetylase,
 MS-27-275, with marked in vivo antitumor activity against human
 tumors,
 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, Vol.96, No.8, pp.4592-7
 文献 8 : NAKAJIMA, H. et al, FR901228, a potent antitumor antibiotic, is a
 novel histone deacetylase inhibitor,
 Exp. Cell Res., 1998, Vol.241, No.1, pp.126-33
 文献 9 : WO 02/22577 A2(NOVARTIS-ERFINDUGEN
 VERWALTUNGSGESELLSCHAFT)2002.03.21
 文献 10 : RICHAO, V. M et al, A class of hybrid polar inducers of transformed
 cell differentiation inhibits histone deacetylases,
 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, Vol.95, No.6, pp3003-7
 文献 11 : HAN, J.-W. et al, Apicidin, a histone deacetylase inhibitor, inhibits
 proliferation of tumor cells via induction of p21^{WAF1/Cip1} and gelsolin,
 Cancer Res., 2000, Vol.60, No.21, pp.6068-74
 文献 12 : WARRELL, R. P. Jr. et al, Therapeutic targeting of transcription in
 acute promyelocytic leukemia by use of an inhibitor of histone
 deacetylase.,
 J. Natl. Cancer Inst., 1998, Vol.90, No.21, pp.1621-5
 文献 13 : JOHNSTONE, R. W. et al, Histone-deacetylase inhibitors: novel
 drugs for the treatment of cancer,
 Nat. Rev. Drug Discov., 2002 Apr., Vol.1, No.4, pp.287-99
 文献 14 : GÖTTLICHER, M. et al, Valproic acid defines a novel class of HDAC
 inhibitors inducing differentiation of transformed cells,
 EMBO J., 2001, Vol.20, No.24, pp.6969-78

(補充欄に続く)

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

<説明>

請求の範囲 1-11 に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献 1-14 に対して新規性・進歩性を有する。

文献 1 の Abstract, Claims, 第 6 ページ 第 6-10 行、文献 2 の Abstract, 請求の範囲, 第 11 ページ 第 3 行-第 14 ページ 第 10 行には、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害化合物を有効成分とする関節リウマチ治療剤が記載されている。

文献 3 の Abstract, Claims, 第 1 ページ 第 20-32 行、文献 4 の文献全体には、関節軟骨細胞外マトリックス分解阻害により関節リウマチを治療することが記載されている。

文献 5 の【要約】、【請求の範囲】、文献 6 の【要約】、【請求の範囲】、文献 7 の Abstract、文献 8 の文献全体、文献 9 の Abstract, Claims, Example P2、文献 10 の Abstract、文献 11 の Abstract、文献 12 の Abstract、文献 13 の文献全体、文献 14 の Abstract には、種々の HDAC 阻害化合物が記載されている。

請求の範囲 1-11 に係る発明は、HDAC 阻害化合物を含有する関節軟骨細胞外マトリックス分解阻害剤、特に、骨関節炎、関節リウマチ、変形性関節炎における関節軟骨細胞外マトリックス分解阻害剤に関するもの、広範な HDAC 阻害化合物を有効成分とするものに関するものであるが、文献 1-14 には、これについて記載されておらず、しかも、当業者といえども容易に想到し得ないものである。

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

PCT/JP2003/010460



525015

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Y0339-PCT	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/JP2003/010460	International filing date (day/month/year) 19 August 2003 (19.08.2003)	Priority date (day/month/year) 20 August 2002 (20.08.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 45/00, 31/16, 31/167, 31/19, 31/4045, 31/4406, 38/55, A61P 19/02, 43/00		
Applicant YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:

☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).

☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.

b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I Basis of the report

☐ Box No. II Priority

☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

☐ Box No. IV Lack of unity of invention

☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

☐ Box No. VI Certain documents cited

☐ Box No. VII Certain defects in the international application

☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 January 2004 (09.01.2004)	Date of completion of this report 15 October 2004 (15.10.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

Intern application No.

PCT/JP2003/010460

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____, which is language of a translation furnished for the purpose of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☒ The international application as originally filed/furnished

☐ the description:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the claims:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____, as amended (together with any statement) under Article 19

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/010460

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 12

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 12

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the
Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with
the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ see Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP 03/10460

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claim 12 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to subject matter which does not require international preliminary examination by this International Preliminary Examining Authority, under the provisions of PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67.1(iv).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International Application No.

PCT/JP 03/10460

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Documents cited in the documents cited in the international search report.

Document 1: WO 02/055017 A2 (Wake Forest University), 18 July 2002

Document 2: WO 02/06307 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 January 2002

Document 3: WO 95/13289 A1 (Chiroscience Limited), 18 May 1995

Document 4: Naoki Ishiguro "Mansei kansetsu 'riumachi' to to saibou-gai 'matrix' hakai", Igaku no Ayumi, 1996, Vol. 177, No. 1, pp. 81-85

Document 5: JP 2001-354694 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 December 2001

Document 6: JP 2001-348340 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 December 2001

Document 7: A. Saito et al., "A synthetic inhibitor of histone deacetylase, MS-27-275, with marked in vivo antitumor activity against human tumors", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, Vol. 96, No. 8, pp. 4592-7

Document 8: H. Nakajima et al., "FR901228, a potent antumor antibiotic, is a novel histone deacetylase inhibitor", Exp. Cell Res., 1998,

Vol. 241, No. 1, pp. 126-33

Document 9: WO, 02/22577 A2 (Novartis Erfindungen
Verwaltungsgesellschaft), 21 March 2002

Document 10: V. M. Richao et al., "A class of hybrid polar
inducers of transformed cell differentiation
inhibits histone deacetylases", Proc. Natl.
Acad. Sci. USA, 1998, Vol. 95, No. 6, pp.
3003-7

Document 11: J.-W. Han et al., "Apicidin, a histone
deacetylase inhibitor, inhibits proliferation
of tumor cells via induction of p21^{WAF1/CIP1} and
gelsolin", Cancer Res., 2000, Vol. 60, No.
21, pp. 6068-74

Document 12: R. P. Warrell Jr. et al., "Therapeutic
targeting of transcription in acute
promyelocytic leukaemia by use of an
inhibitor of histone deacetylase", J. Natl.
Cancer Inst., 1998, Vol. 90, No. 21, pp.
1621-5

Document 13: R. W. Johnstone et al., "Histone-deacetylase
inhibitors: novel drugs for the treatment of
cancer", Nat. Rev. Drug. Discov., April 2002,
Vol. 1, No. 4, pp. 287-99

Document 14: M. Göttlicher et al., "Valproic acid defines
a novel class of HDAC inhibitors inducing
differentiation of transformed cells", EMBO
J., 2001, Vol. 20, No. 24, pp. 6969-78

Explanations

The inventions set forth in claims 1-11 are novel
and involve an inventive step relative to documents 1-14,
cited in the international search report.

Document 1 (abstract, claims and page 6, lines 6-10)
and Document 2 (abstract, claims and page 11, line 3 to

page 14, line 10) disclose therapeutic agents for rheumatoid arthritis in which the effective ingredient is a histone deacetylase (HDAC) inhibiting compound.

Document 3 (abstract, claims and page 1, lines 20-32) and document 4 in its entirety disclose treatment of rheumatoid arthritis by inhibiting degradation of the extracellular matrix of the joint cartilage.

Document 5 (abstract and claims), document 6 (abstract and claims), document 7 (abstract), document 8 in its entirety, document 9 (abstract, claims and example P2), document 10 (abstract), document 11 (abstract), document 12 (abstract), document 13 in its entirety, and document 14 (abstract) disclose various HDAC inhibiting compounds.

The inventions set forth in claims 1-11 relate to inhibitors of degradation of the extracellular matrix of joint cartilage which contain an HDAC inhibiting compound, and more particularly to such inhibitors of degradation of the extracellular matrix of joint cartilage in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and osteoarthritis deformans, and relate to medicaments having a broad range of HDAC inhibiting compounds as active ingredients; and these are not disclosed in documents 1-14, and could not be deduced easily by a person skilled in the art.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.